

DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER544172>

Эффективность применения нового состава гидролизата коллагена в комплексном лечении и реабилитации пациентов с симптоматическим остеоартрозом коленного сустава

А.Д. Репетюк, К.С. Терновой

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Остеоартроз коленного сустава является хроническим заболеванием, которое в исходе может привести к необходимости хирургического эндопротезирования. Важную роль в патогенетическом развитии остеоартроза коленного сустава играют локальная механическая перегрузка, воспаление, метаболические нарушения и гормональные изменения. Недавние исследования показывают, что приём гидролизата коллагена замедляет дегенеративные процессы в хрящевой ткани. Также гидролизат коллагена обладает обезболивающими и противовоспалительными свойствами.

Цель. Изучить влияние пищевой добавки гидролизата коллагена «Первый живой коллаген (COLLA GEN)» на результаты лечения и реабилитации пациентов с симптоматическим остеоартрозом коленного сустава.

Материалы и методы. В настоящем проспективном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 99 пациентов с установленным при помощи рентгенографии диагнозом «остеоартроз коленного сустава». Все пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы. Пациентам обеих групп назначали курс лечебной физической культуры. В I группе наблюдаемым дополнительно назначали приём пищевой добавки гидролизата коллагена «Первый живой коллаген (COLLA GEN)». Во II группе больные получали плацебо. Оценку эффективности приёма гидролизата коллагена при симптоматическом остеоартрозе проводили на основе сравнения результатов показателей по шкале индекса выраженности остеоартроза Университетов Западного Онтарио и МакМастера WOMAC и визуально-аналоговой шкале ВАШ перед началом лечебно-реабилитационного процесса, а также через 1, 3 и 6 месяцев.

Результаты. Ежедневный приём 40 граммов пищевой добавки гидролизата коллагена «Первый живой коллаген (COLLA GEN)» в течение 3 месяцев в сочетании с курсом лечебной физической культуры у пациентов с симптоматическим остеоартрозом позволял статистически значимо ($p < 0,05$) по сравнению с группой плацебо улучшать такие показатели шкалы WOMAC, как «боль» ($3,9 \pm 1,5$ в I группе и $5,4 \pm 1,8$ во II группе), «функциональное состояние» ($8,7 \pm 3,2$ в I группе и $13,7 \pm 2,9$ во II группе) и «общий балл» ($14,5 \pm 5,2$ в I группе и $21,5 \pm 4,9$ во II группе), на 6-м месяце наблюдения. При анализе показателей ВАШ в конце 3-го и 6-го месяцев лечения наблюдали статистически значимую разницу ($p < 0,05$) между показателями регресса болевой симптоматики, которые составили $-2,17$ и $-3,72$ балла в I группе и $-0,83$ и $-2,03$ балла во II группе соответственно.

Заключение. Приём нового состава гидролизата коллагена в комплексном лечении и реабилитации пациентов с симптоматическим остеоартрозом коленного сустава обладает потенциальным терапевтическим эффектом.

Ключевые слова: коллаген; гидролизат коллагена; остеоартроз; коленный сустав; реабилитация.

Для цитирования:

Репетюк А.Д., Терновой К.С. Эффективность применения нового состава гидролизата коллагена в комплексном лечении и реабилитации пациентов с симптоматическим остеоартрозом коленного сустава // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2023. Т. 26, № 2. С. 111–120. DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER544172>

DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER544172>

Effectiveness of a novel hydrolysate collagen formulation in the complex treatment and rehabilitation of patients with symptomatic knee osteoarthritis

Aleksey D. Repetyuk, Konstantin S. Ternovoy

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Knee osteoarthritis is a chronic disease that can eventually lead to surgical arthroplasty. Overuse, inflammation, metabolic disorders, and hormonal changes play important roles in the pathogenetic development of osteoarthritis of the knee. Recent studies have shown that collagen hydrolysate slows down the degenerative processes in cartilage tissue and has analgesic and anti-inflammatory effects.

AIMS: To examine the effect of a dietary supplement of collagen hydrolysate (COLLA GEN) on the treatment and rehabilitation of patients with symptomatic knee osteoarthritis.

MATERIALS AND METHODS: This prospective, blinded, placebo-controlled study included 99 patients diagnosed with radiographic knee osteoarthritis. All patients were randomly divided into two groups. Both groups were prescribed a course of therapeutic exercises. Group I was also prescribed a food supplement of collagen hydrolysate (COLLA GEN), whereas group II received placebo. The effectiveness of collagen hydrolysate in symptomatic osteoarthritis was evaluated based on the comparison of the WOMAC and VAS scores before the treatment and rehabilitation process and after 1, 3, and 6 months.

RESULTS: Daily intake of 40 g of collagen hydrolysate dietary supplement of collagen hydrolysate («COLLA GEN») for 3 months, in combination with exercise therapy, in patients with symptomatic osteoarthritis, allowed statistically significant ($p < 0.05$), compared with the placebo group, to improve such indicators on the WOMAC scale as «pain» (3.9 ± 1.5 in group I and 5.4 ± 1.8 in group II), «physical function» (8.7 ± 3.2 in group I and 13.7 ± 2.9 in group II), and «total score» (14.5 ± 5.2 in group I and 21.5 ± 4.9 in group II) by 6 months of observation. When analyzing the indicators on the VAS scale at the end of the 3rd and 6th month of treatment, a statistically significant difference ($p < 0.05$) was observed between the indicators of regression of pain symptoms, which were 2.17 and 3.72 points in group I and 0.83 and 2.03 points in group II, respectively.

CONCLUSION: The use of a novel hydrolysate collagen formulation in the complex treatment and rehabilitation of patients with symptomatic knee osteoarthritis has potential therapeutic effects.

Keywords: collagen; collagen hydrolysate; osteoarthritis; knee joint; rehabilitation.

To cite this article:

Repetyuk AD, Ternovoy KS. Effectiveness of a novel hydrolysate collagen formulation in the complex treatment and rehabilitation of patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Medical and social expert evaluation and rehabilitation*. 2023;26(2):111–120. DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER544172>

Received: 10.07.2023

Accepted: 02.11.2023

Published: 04.12.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Остеоартроз (ОА) является основной патологией в структуре заболеваний опорно-двигательного аппарата, которой страдают более 300 млн человек во всём мире; кроме того, это ведущая причина нетрудоспособности среди взрослого населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА в ближайшее время займёт восьмое место в этиологии инвалидности у мужчин и четвёртое место у женщин. В связи с этим необходимо разработать современные и актуальные методики лечения и реабилитации лиц с ОА [1].

ОА — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь суставного хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. Термин «остеоартроз» в зарубежной литературе звучит как «остеоартрит» и отражает ведущую роль воспалительного компонента в клиническом течении болезни. ОА характеризуется набором биохимических изменений в экстрацеллюлярном матриксе и хондроцитах, которые приводят к снижению толщины хряща, образованию эрозий и процессу склерозирования субхондральной кости. Основными факторами, способствующими развитию патологии, считаются травмы, оперативные вмешательства, генетическая предрасположенность, метаболические, возрастные и эндокринные, факторы [2].

Патогенез ОА обусловлен нарушением синтеза коллагена хондроцитами. В результате замещения коллагена II типа на коллаген I и III типа синтез неколлагеновых белков усиливается, активизируются процессы дистрофии и дегенерации за счёт повышения активности лизосомальных гидролаз и нарушения метаболических процессов. В очагах разрушения суставного хряща повышается содержание катепсина — одной из лизосомальных протеиназ, расщепляющих основной белок протеогликанов, что вызывает высвобождение и выведение гликозаминогликанов из матрикса. Этот процесс считается основным механизмом истощения протеогликанов в хрящевой ткани. При ОА также повышается активность коллагенолитического фермента матриксной металлопротеиназы, участвующей в катаболизме хрящевого матрикса. Повышение активности этих ферментов является одним из основных механизмов патогенеза заболевания [3, 4].

Коллаген поддерживает трёхмерную структуру хряща путём связывания с агреканами — специфическими протеогликановыми ядерными белками. При ОА снижается доставка в хондроциты субстратов для синтеза коллагена, протеогликанов и минералов, необходимых для обеспечения полноценного метаболизма хондроцитов. В связи с этим происходит их истощение, снижается функциональная активность и наступает преждевременный апоптоз [5, 6].

Таким образом, ОА — это патологический процесс, приводящий к усилению катаболических процессов в хряще, нарушению синтеза хондроцитов, в том числе к дефициту веществ, необходимых для биосинтеза компонентов хряща, недостаточному количеству и качеству протеогликанов (низкомолекулярных) и коллагена (коротких цепей), которые не характерны для нормального хряща. Это приводит к потере гликозаминогликанов и коллагена хрящевым матриксом, дегенерации хряща и вторичным изменениям в подлежащей кости и других структурных компонентах сустава. Поэтому лечение ОА направлено на подавление катаболических процессов и стимулирование анаболической активности хондроцитов, например с помощью противовоспалительных препаратов. В условиях, когда изменить количество хондроцитов не представляется возможным, единственным практическим способом повышения синтетической активности хондроцитов является использование веществ, являющихся синтетическими субстратами для гликозаминогликанов и коллагена [7–9].

В дебюте ОА устанавливается острый воспалительный процесс, который имеет тенденцию к переходу в хронический: хондроциты обнажаются в полость сустава, изменяется осмотическое давление в суставном хряще, протеогликанов прогрессируют мигрируют в суставную щель, тормозя естественные этапы заживления. Провоспалительные факторы, такие как TNF- β , IL-6, IL-1 α и IL-1 β , высвобождаются, стимулируя ферменты, разрушающие хрящ, в частности, дезинтегрин и металлопротеиназу с тромбоспондиновыми мотивами ADAMTS и матриксные металлопротеиназы MMPs. Эти ферменты вызывают дегенерацию внеклеточного матрикса ЕСМ, в том числе коллагена. По этой причине экзогенное введение коллагена было исследовано в качестве возможного симптоматического адьюванта или самостоятельного лечения ОА [10, 11].

В настоящее время не существует одобренных препаратов для лечения ОА, модифицирующих заболевание. В отсутствие эффективной фармакотерапии многие пациенты с ОА обращаются к пищевым добавкам и нутрицевтикам, включая желатин, гидролизат коллагена и пептиды коллагена. «Гидролизаты коллагена» и «ультрагидролизаты» — это термины, используемые для описания коллагенов, которые были расщеплены на мелкие пептиды и аминокислоты в присутствии коллагеназы в условиях высокого давления. Гидролизат коллагена, как было неоднократно показано, оказывает анаболическое действие на хрящевую ткань. Его применение может улучшать прогноз у пациентов с ОА [12, 13].

Коллаген содержится в таких продуктах питания, как мясо, субпродукты, кожа, хрящи животных и рыба. В пищеварительном тракте коллаген, являющийся незаменимым белком, плохо всасывается из пищи из-за большого размера молекул. Под воздействием соляной кислоты и пепсина в желудке начинается расщепление пептидных связей в молекуле коллагена. Дальнейший

гидролиз коллагена происходит в тонком кишечнике под воздействием протеолитических ферментов, содержащихся в секрете поджелудочной железы. При этом негидролизованный коллаген расщепляется до уровня пептидов коллагена. Далее пептиды под воздействием кишечных ферментов гидролизуются до аминокислот, всасываются и распределяются по организму через поральную систему печени [14].

Для производства пищевых добавок на основе гидролизованного коллагена нативный коллаген подвергается денатурации с последующим процессом гидролиза, в результате чего образуются пептиды коллагена с более низкой молекулярной массой (3–6 кДа) по сравнению с размером нативного коллагена (285–300 кДа). В связи с этим пептиды коллагена с более низкой молекулярной массой обладают лучшей биодоступностью, чем неденатурированный коллаген, и с помощью механизма иммунометаболического и фенотипического перепрограммирования макрофагов запускают процессы регенерации хрящевой ткани [15] (рис. 1).

В своих работах А. León-López с соавт. (2019) и К. Skov с соавт. (2019) показали, что из-за более низкой молекулярной массы гидролизованный коллаген обладает более высокой биодоступностью и растворимостью и, следовательно, лучшей абсорбцией из тонкого кишечника по сравнению с неденатурированным коллагеном [15, 16].

На сегодняшний день практически все виды коллагена, существующие на рынке, представлены в сухом виде или восстановлены из сухого. Исключением является новый состав гидролизата коллагена «Первый живой

коллаген (COLLA GEN)», который характеризуется тем, что в отличие от других нутрицевтиков относится к категории пищевых продуктов. Он производится из птицы (курицы) без воздействия высоких температур и сушки, вследствие чего не подвергается денатурации, и содержит в своём составе все три типа коллагена. Молекулярная масса пептидов коллагена находится в пределах 12–270 кДт, что улучшает усвояемость и не требует дополнительных добавок, например витамина С. Данные характеристики стали определяющими в выборе гидролизата коллагена для нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Авторами проведено проспективное слепое плацебо-контролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения пациентов в исследование для обеих групп наблюдения являлись:

- возраст старше 18 лет;
- клинические и рентгенологические признаки остеоартроза (I, II и III стадии по классификации Kellgren–Lawrence).

Критерии невключения:

- оперативные вмешательства на коленных и тазобедренных суставах в анамнезе;
- клинические и рентгенологические признаки остеоартроза IV стадии по классификации Kellgren–Lawrence).

Продолжительность исследования

Исследование проводили с участием 99 пациентов в период с марта 2022 по май 2023 г.

Условия проведения

Наблюдения проводили на базе клиники медицинской реабилитации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

Описание медицинского вмешательства

I группе (52 человека) назначали пищевую добавку гидролизата коллагена «COLLA GEN» («Первый живой коллаген», Москва, Россия) в дозировке 40 г ежедневно в течение 3 мес. Во II группе (47 человек) применяли плацебо — пищевую добавку, схожую по вкусовым и органолептическим качествам, но не имеющую в составе гидролизат коллагена. Пациентам обеих групп назначали курс лечебной физической культуры, в который включали упражнения на увеличение амплитуды движений в суставе, повышение силы и выносливости мышечных стабилизаторов голеностопного, коленного и тазобедренного суставов, улучшение проприоцептивного качества нижних конечностей.

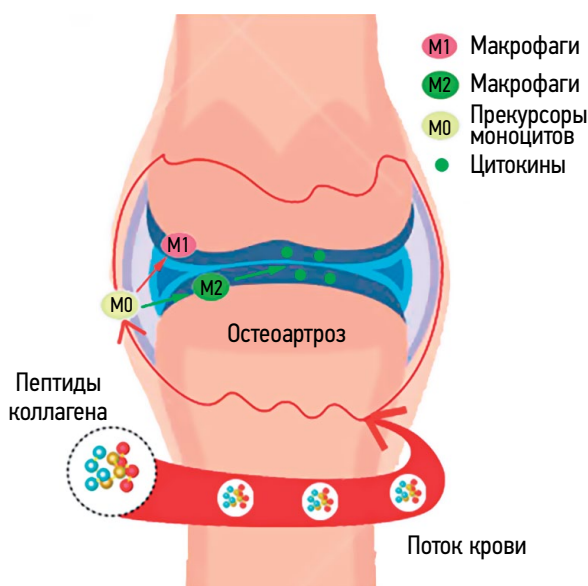


Рис. 1. Механизм иммунометаболического и фенотипического перепрограммирования макрофагов пептидами, полученными из гидролизованного коллагена.

Fig. 1. Mechanism of immunometabolic and phenotypic reprogramming of macrophages with peptides derived from hydrolyzed collagen.

Методы регистрации исходов

Для оценки эффективности применения гидролизата коллагена использовали показатели функционального состояния коленного сустава и выраженности болевой симптоматики в течение лечебно-реабилитационного процесса при помощи шкалы WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) и визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Сравнение показателей по шкале WOMAC проводили до начала лечения и спустя 3 и 6 месяцев. Показатели по ВАШ оценивали до начала лечения, а также на 1, 3 и 6-й месяцы наблюдения.

Этическая экспертиза

Выписка из протокола № 04-18 заседания Локального этического комитета от 11.04.2018 г. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Размер выборки рассчитывали для уровня значимости $p > 0,05$. Для анализа полученных данных были использованы методы описательной статистики, для сравнения двух групп пациентов применяли методы непараметрической статистики, в частности критерий Манна–Уитни. Статистический анализ результатов осуществляли с помощью программы SPSS для Windows (версия 22), а также программы Excel (2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах исследования из терапии остеоартрита было исключено внутрисуставное введение

глюкокортикостероидных препаратов. Группы не имели значимых различий по возрастному признаку, индексу массы тела и стадии заболевания (табл. 1).

По результатам статистического анализа полученных в баллах показателей по шкале WOMAC («боль», «тугоподвижность», «функциональное состояние» и «общий балл») до начала лечения не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Также не было выявлено значимых различий по показателю «тугоподвижность» как в конце 3-го месяца, среднестатистический результат которого составил $2,7 \pm 1,3$ балла в I группе и $2,4 \pm 1,7$ балла во II группе, так и в конце 6-го месяца лечения ($1,9 \pm 1,4$ в I группе и $2,0 \pm 1,3$ во II группе). По результатам анализа показателей в конце 3-го месяца после начала лечения наблюдали статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателей «боль» ($5,1 \pm 1,9$ в I группе и $7,1 \pm 2,3$ во II группе), «функциональное состояние» ($12,5 \pm 5,4$ в I группе и $16,5 \pm 5,2$ во II группе) и «общий балл» ($20,3 \pm 8,3$ в I группе и $26,3 \pm 9,1$ во II группе). Значимые различия между показателями ($p < 0,05$) «боль» ($3,9 \pm 1,5$ в I группе и $5,4 \pm 1,8$ во II группе), «функциональное состояние» ($8,7 \pm 3,2$ в I группе и $13,7 \pm 2,9$ во II группе) и «общий балл» ($14,5 \pm 5,2$ в I группе и $21,5 \pm 4,9$ во II группе) также выявляли в конце 6-го месяца (табл. 2).

По результатам оценки регресса болевой симптоматики по ВАШ между группами до начала лечения, а также в конце 1-го месяца после начала лечения показатели в I группе составили $-1,09$ балла, а во II группе $-0,56$ балла и не имели значимых различий ($p > 0,05$). Однако в конце 3-го и 6-го месяцев наблюдали статистически значимую разницу ($p < 0,05$) между показателями регресса болевой симптоматики, которые составили $-2,17$

Таблица 1. Половая, возрастная, антропометрическая и клиническая характеристика пациентов в группах

Table 1. Gender, age, anthropometric and clinical characteristics of patients in groups

Показатели	Группа	
	«Первый живой коллаген (COLLA GEN)»	Плацебо
Количество пациентов, <i>n</i>	52	47
Пол (мужской/женский)	14/38	12/35
Возраст (лет), среднее значение $\pm SD$	$58,61 \pm 9,79$	$59,83 \pm 9,84$
• 20–49	8	6
• 50–59	15	13
• 60–79	29	28
Индекс массы тела, kg/m^2 , среднее значение $\pm SD$	$27,2 \pm 4,3$	$28,2 \pm 4,4$
Длительность симптоматического остеоартроза (лет)	$2,2 \pm 1,8$	$1,9 \pm 1,6$
Рентгенологическая стадия остеоартроза по классификации Kellgren–Lawrence		
• 1-я	4	3
• 2-я	26	23
• 3-я	22	21

Примечание. *SD* — стандартное отклонение.

Note. *SD* — standard deviation.

Таблица 2. Динамика показателей состояния коленного сустава по шкале WOMAC**Table 2.** Dynamics of indicators of the state of the knee joint on the WOMAC scale

Показатели	Группы					
	«Первый живой коллаген (COLLA GEN)», n=52			Плацебо, n=47		
Период оценки	До начала лечения	3 месяца	6 месяцев	До начала лечения	3 месяца	6 месяцев
Боль	7,9±2,6	5,1±1,9*	3,9±1,5**	8,7±3,0	7,1±2,3*	5,4±1,8**
Тугоподвижность	3,9±1,5	2,7±1,3	1,9±1,4	2,8±1,9	2,4±1,7	2,0±1,3
Функциональное состояние	17,9±8,7	12,5±5,4*	8,7±3,2**	18,6±9,9	16,5±5,2*	13,7±2,9**
Общий балл	29,7±12,5	20,3±8,3*	14,5±5,2**	30,1±13,8	26,3±9,1*	21,5±4,9**

Примечание. * — значимость различий между показателями ($p < 0,05$) в конце 3-го месяца, ** — значимость различий между показателями ($p < 0,05$) в конце 6-го месяца.

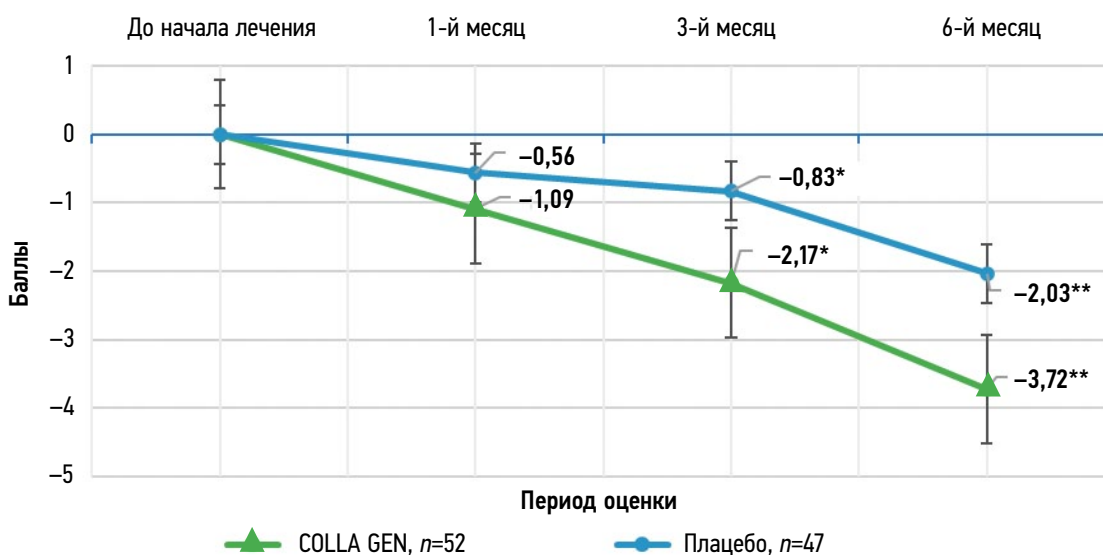
Note. * — reliability of differences between indicators ($p < 0.05$) in the end of 3th month, ** — reliability of differences between indicators ($p < 0.05$) in the end of 6th month.

и $-3,72$ балла в I группе и $-0,83$ и $-2,03$ балла во II группе соответственно (рис. 2).

Применение пищевой добавки гидролизата коллагена оказалось хорошо переносимым и эффективным методом терапии остеоартроза коленного сустава, так как по результатам исследования наблюдали статистически значимое ($p < 0,05$) клиническое улучшение через 3 и 6 месяцев после начала лечения по сравнению с исходным уровнем показателей по шкале WOMAC и ВАШ, а также с группой,

где применяли плацебо. Положительный эффект использования коллагена сохранялся на протяжении всего периода наблюдения.

Настоящее исследование продемонстрировало снижение выраженности симптомов ОА у пациентов, перорально получавших пищевую добавку гидролизата коллагена, по сравнению с группой плацебо. Боль, скованность суставов, снижение подвижности и ухудшение функции суставов являются основными клиническими проявлениями ОА.

**Рис. 2.** Динамика регресса показателей боли по визуальной-аналоговой шкале в группах.

Примечание. * — значимость различий между показателями ($p < 0,05$) в конце 3-го месяца, ** — значимость различий между показателями ($p < 0,05$) в конце 6-го месяца.

Fig. 2. Dynamics of regression of pain indicators by Visual Analogue Scale in groups.

Note. * — reliability of differences between indicators ($p < 0.05$) in the end of 3th month, ** — reliability of differences between indicators ($p < 0.05$) in the end of 6th month.

Результаты настоящего исследования были схожими с результатами двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования S. Kumar с соавт. (2015), проведённого с участием 30 пациентов, страдающих ОА. Также подтверждается обезболивающее и противовоспалительное действие пептидов коллагена. В группе пациентов ($n=15$), принимающих пептиды коллагена в течение 13 недель, отмечалось значимое снижение боли по шкале WOMAC, ВАШ и улучшение качества жизни по шкале QOL [14]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании T. Trc с соавт. (2011) сравнивали эффективность и переносимость лечения ОА коленного сустава гидролизанным коллагеном и препаратом глюкозамина сульфата. Пациентам назначали гидролизанный коллаген в дозировке 10 г/сут и глюкозамина сульфат 1,5 г/сут в течение 90 дней. Эффективность оценивали с помощью анализа показателей по шкале WOMAC и ВАШ. Согласно результатам исследования, в группе гидролизованного коллагена наблюдали лучшие результаты лечения по сравнению с глюкозамина сульфатом. Снижение индекса WOMAC и ВАШ наблюдалось у 80,8% пациентов, которым перорально добавляли гидролизанный коллаген, и только у 46,6% пациентов, получавших глюкозамина сульфат [18]. R.W. Moskowitz с соавт. в обзоре литературы, посвящённом роли коллагенового пептида в лечении заболеваний костей и суставов, пришли к выводу, что пероральное употребление коллагенового пептида в суточной дозе 10 г окажет терапевтический эффект при ОА и остеопорозе [19]. В обзоре клинических и доклинических исследований коллагенового пептида A.E. Bello с соавт. продемонстрировали клинические доказательства эффективности коллагенового пептида в лечении ОА [22]. В работе P. Volpi с соавт. (2021) продемонстрировано, что при инъекционном введении гидролизанных форм коллагена его абсорбция повышается, что отмечается уже через 6 часов после введения. При этом гидролизованная форма коллагена хорошо переносится, и её приём не сопровождается побочными эффектами [12]. Результаты настоящего исследования согласуются с этими наблюдениями. Механизм действия коллагенового пептида был тщательно изучен [20, 21]. Экспериментальные исследования показали, что продукты распада коллагена способны влиять на клеточный метаболизм хондроцитов [22]. В работах, где использовался меченый коллагеновый пептид, наблюдалось, что значительное его количество может быть обнаружено в коже и хрящевой ткани после однократного введения, что указывает на накопление этих пептидов в соединительной ткани [23]. Исследователи установили, что после всасывания коллагенового пептида в кишечнике происходит его накопление в хрящах. Таким образом, потенциальная роль коллагенового пептида в восстановлении повреждённого хряща может быть связана с его накоплением при пероральном приёме. Эксперименты *in vitro*, в которых изучалась эффективность коллагенового пептида в биосинтезе суставных

хондроцитов, показали, что обработка клеток хряща коллагеновым пептидом индуцировала статистически значимое дозозависимое увеличение синтеза коллагена II типа в хондроцитах по сравнению с контрольными группами, где обработка не применялась. Основным компонентом коллагенового пептида, который оставался в крови, был идентифицирован как Pro-Нур дипептид. S. Nakatani с соавт. (2009) пришли к выводу, что Pro-Нур дипептид является важным фактором, который регулирует дифференцировку хондроцитов и играет ключевую роль в поддержании зрелых хондроцитов в хряще. Они выдвинули гипотезу, что Pro-Нур дипептид в коллагеновом пептиде и его регуляторный механизм, по-видимому, объясняют терапевтический эффект коллагенового пептида в улучшении состояния суставов. Являясь одним из наиболее важных симптомов, уменьшение боли косвенно указывает на улучшение состояния суставов у лиц с ОА [24]. Таким образом, введение коллагенового пептида имеет большое значение в отношении уменьшения боли у таких пациентов. Как обсуждалось ранее, улучшение может быть связано с иницированием процесса репарации путём накопления коллагенового пептида в хрящевой ткани. Накопление коллагеновых пептидов помогает поддерживать структуру и функцию хряща, что, в свою очередь, приводит к улучшению функционального состояния суставов и уменьшению боли. Эти результаты ясно указывают на то, что коллагеновый пептид оказывает стимулирующее действие на важные молекулы экстрацеллюлярного матрикса, а именно протеогликаны, и, таким образом, может иметь терапевтическое значение для замедления или даже остановки прогрессирования дегенерации суставной хрящевой ткани при ОА.

Ограничения исследования

В работу для оценки эффективности применения нового состава гидролизата коллагена в комплексном лечении и реабилитации пациентов с симптоматическим остеоартрозом коленного сустава включены 99 человек, что представляет собой референтную выборку. Методом математического моделирования исследования было доказано, что данная выборка носит репрезентативный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежедневный приём 40 граммов пищевой добавки гидролизата коллагена «Первый живой коллаген (COLLA GEN)» у пациентов с симптоматическим остеоартрозом в течение 3 месяцев статистически значимо по сравнению с группой плацебо улучшает показатели шкалы WOMAC («боль», «функциональное состояние», а также «общее количество баллов») через 3 и 6 месяцев после начала лечебно-реабилитационных мероприятий. При анализе показателей ВАШ также наблюдали значимое снижение болевой симптоматики через 3 и 6 месяцев.

Использование гидролизата коллагена в сочетании с лечебной физической культурой позволяет снизить выраженность болевой симптоматики как основного лимитирующего фактора при остеоартрозе, а также улучшить функциональное состояние коленного сустава при нагрузках. Целесообразно проведение дальнейших исследований, позволяющих с помощью инструментальных методов диагностики оценить изменения состояния гиалинового хряща при приёме гидролизата коллагена, а также его роль в профилактике развития терминальной стадии остеоартроза, требующей хирургического вмешательства — эндопротезирования сустава.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.Д. Репетюк — курация пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка

и написание текста статьи, К.С. Терновой — проведение исследования, редактирование текста статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. A.D. Repetyuk — patient supervision, literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article, K.S. Ternovoy — conducting research, editing the text of the article.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Safiri S., Kolahi A.A., Smith E., et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 // *Ann Rheum Dis*. 2020. Vol. 79, № 6. P. 819–828. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515
- Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносоев М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) // *Гений ортопедии*. 2021. Т. 27, № 1. С. 112–120. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120
- Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016. Т. 8, № 2. С. 116–124.
- Лисицина Е.М., Лисицин М.П., Заремук А.М. Современный подход к патогенезу, диагностике и лечению остеоартроза коленного сустава // *Эндоскопическая хирургия*. 2016. Т. 22, № 6. С. 57–67. doi: 10.17116/endoskop201622657-67
- Geyer M., Schönfeld C. Novel insights into the pathogenesis of osteoarthritis // *Curr Rheumatol Rev*. 2018. Vol. 14, № 2. P. 98–107. doi: 10.2174/1573397113666170807122312
- Liu S., Yang H., Hu B., et al. Regulates apoptosis and extracellular matrix degradation in resveratrol-treated osteoarthritis chondrocytes via the Wnt/ β -catenin signaling pathways // *Exp Ther Med*. 2017. Vol. 14, № 5. P. 5057–5062. doi: 10.3892/etm.2017.5165
- Rezuş E., Burlui A., Cardoneanu A., et al. From pathogenesis to therapy in knee osteoarthritis: bench-to-bedside // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, № 5. P. 2697. doi: 10.3390/ijms22052697
- Chow Y.Y., Chin K.Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis // *Mediators Inflamm*. 2020. Vol. 2020. P. 8293921. doi: 10.1155/2020/8293921
- Krawetz R.J., Wu Y.E., Bertram K.L., et al. Synovial mesenchymal progenitor derived aggrecan regulates cartilage homeostasis and endogenous repair capacity // *Cell Death Dis*. 2022. Vol. 13, № 5. P. 470. doi: 10.1038/s41419-022-04919-1
- Гладкова Е.В., Мамонова И.А., Ульянов В.Ю. Патогенетические аспекты иммунной регуляции процессов ремоделирования костной ткани в дебюте первичного остеоартроза коленных суставов // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. Т. 29, № 3. С. 63–66. doi: 10.24412/1609-2163-2022-3-63-66
- Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Егорова О.Н., и др. Применение аутоплазмы, обогащённой тромбоцитами, в клинической практике // *Биомедицина*. 2013. № 4. С. 46–59.
- Volpi P., Zini R., Erschbaumer F., et al. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: a multicentric retrospective clinical study // *Int Orthop*. 2021. Vol. 45, № 2. P. 375–380. doi: 10.1007/s00264-020-04616-8
- Куршев В.В., Литвиненко А.С., Безуглов Э.Н. Реабилитация спортсменов с заболеваниями и травмами опорно-двигательного аппарата // *Хирургическая практика*. 2015. № 3. С. 71–77.
- Kumar S., Sugihara F., Suzuki K., et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis // *J Sci Food Agric*. 2015. Vol. 95, № 4. P. 702–707. doi: 10.1002/jsfa.6752
- Mobasheri A., Mahmoudian A., Kalvaityte U., Uzielienė I., Larder C.E., et al. A white paper on collagen hydrolyzates and ultrahydrolyzates: potential supplements to support joint health in Osteoarthritis? // *Curr Rheumatol Rep*. 2021. Vol. 23, № 11. P. 78. doi: 10.1007/s11926-021-01042-6

16. León-López A., Morales-Peñaloza A., Martínez-Juárez V.M. Hydrolyzed collagen-sources and applications // *Molecules*. 2019. Vol. 24, № 22. P. 4031. doi: 10.3390/molecules24224031
17. Skov K., Oxfeldt M., Thøgersen R. Hydrolysis of a collagen hydrolysate enhances postprandial absorption rate // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, № 5. P. 1064. doi: 10.3390/nu11051064
18. Trc T., Bohmova J. Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs. Glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) // *International Int Orthop*. 2011. Vol. 35, № 3. P. 341–348. doi: 10.1007/s00264-010-1010-z
19. Moskowitz R.W. Role of Collagen hydrolysate in Bone and Joint disease // *Semin Arthritis Rheum*. 2000. Vol. 30, № 2. P. 87–99. doi: 10.1053/sarh.2000.9622
20. Watanabe-Kamiyama M., Shimizu M., Kamiyama S., Taguchi Y., Sone H., et al. Absorption and Effectiveness of Orally Administered Low Molecular Weight Collagen Hydrolysate in Rat // *J Agric Food Chem*. 2010. Vol. 58, № 2. P. 835–841. doi: 10.1021/jf9031487
21. Sugihara F., Inoue N., Kuwamori M., Taniguchi M. Quantification of hydroxyprolyl-glycine (Hyp-Gly) in human blood after ingestion of collagen hydrolysate // *J Biosci Bioeng*. 2012. Vol. 113, № 2. P. 202–203. doi: 10.1016/j.jbiosc.2011.09.02
22. Oesser S., Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen // *Cell Tissue Res*. 2003. Vol. 311, № 3. P. 393–399. doi: 10.1007/s00441-003-0702-8
23. Oesser S., Adam M., Babel W., Seifert J. Oral Administration of ¹⁴C Labeled Gelatin Hydrolysate Leads to an Accumulation of Radioactivity in Cartilage of Mice (C57/BL) // *J Nutr*. 1999. Vol. 129, № 10. P. 1891–1895. doi: 10.1093/jn/129.10.1891
24. Nakatani S., Mano H., Sampei C., Shimizu J., Wada M. Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo // *Osteoarthr Cartil*. 2009. Vol. 17, № 12. P. 1620–1627. doi: 10.1016/j.joca.2009.07.001

REFERENCES

1. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):819–828. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515
2. Novakov VB, Novakova ON, Churnosov MI. Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review). *Genij ortopedii*. 2021;27(1):112–120. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120
3. Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Risk factors and some aspects of the osteoarthritis pathogenesis. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;8(2):116–124.
4. Lisitsyna EM, Lisitsyn MP, Zaremuk AM. Modern approach to the understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment of knee osteoarthrosis. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2016;22(6):57–67. (In Russ). doi: 10.17116/endoskop201622657-67
5. Geyer M, Schönfeld C. Novel insights into the pathogenesis of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(2):98–107. doi: 10.2174/1573397113666170807122312
6. Liu S, Yang H, Hu B, et al. Regulates apoptosis and extracellular matrix degradation in resveratrol-treated osteoarthritis chondrocytes via the Wnt/β-catenin signaling pathways. *Exp Ther Med*. 2017;14(5):5057–5062. doi: 10.3892/etm.2017.5165
7. Rezuş E, Burlui A, Cardoneanu A, et al. From pathogenesis to therapy in knee osteoarthritis: bench-to-bedside. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2697. doi: 10.3390/ijms22052697
8. Chow YY, Chin KY. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8293921. doi: 10.1155/2020/8293921
9. Krawetz RJ, Wu YE, Bertram KL, et al. Synovial mesenchymal progenitor derived aggrecan regulates cartilage homeostasis and endogenous repair capacity. *Cell Death Dis*. 2022;13(5):470. doi: 10.1038/s41419-022-04919-1
10. Gladkova EV, Mamonova IA, Ulyanov VY. Pathogenetic aspects of immune regulation of bone remodeling processes in the debut of primary osteoarthritis of knee joints. *Bulletin of new medical technologies*. 2022;29(3):63–66. (In Russ). doi: 10.24412/1609-2163-2022-3-63-66
11. Achkasov EE, Bezuglov EN, Ul'yanov EN, et al. Application platelet-rich plasma in clinical practice. *Biomedicine*. 2013;(4):46–59. (In Russ).
12. Volpi P, Zini R, Erschbaumer F, Beggio M, Busilacchi A, Carimati G. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: a multicentric retrospective clinical study. *Int Orthop*. 2021;45(2):375–380. doi: 10.1007/s00264-020-04616-8
13. Kurshev VV, Litvinenko AS, Bezuglov EN, et al. Rehabilitation of athletes with diseases and injuries of the musculoskeletal system. *Surgical practice*. 2015;(3):71–77. (In Russ).
14. Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis. *J Sci Food Agric*. 2015;95(4):702–707. doi: 10.1002/jsfa.6752
15. Mobasheri A, Mahmoudian A, Kalvaityte U, Uzielienė I, Larder CE, et al. A white paper on collagen hydrolyzates and ultrahydrolyzates: potential supplements to support joint health in Osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(11):78. doi: 10.1007/s11926-021-01042-6
16. León-López A, Morales-Peñaloza A, Martínez-Juárez VM, et al. Hydrolyzed collagen-sources and applications. *Molecules*. 2019;24(22):4031. doi: 10.3390/molecules24224031
17. Skov K, Oxfeldt M, Thøgersen R, et al. Enzymatic hydrolysis of a collagen hydrolysate enhances postprandial absorption rate. *Nutrients*. 2019;11(5):1064. doi: 10.3390/nu11051064
18. Trc T, Bohmova J. Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs. Glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). *International Int Orthop*. 2011;35(3):341–348. doi: 10.1007/s00264-010-1010-z
19. Moskowitz RW. Role of Collagen hydrolysate in Bone and Joint disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30(2):87–99. doi: 10.1053/sarh.2000.9622

- 20.** Watanabe-Kamiyama M, Shimizu M, Kamiyama S, Taguchi Y, Sone H, et al. Absorption and Effectiveness of Orally Administered Low Molecular Weight Collagen Hydrolysate in Rat. *J Agric Food Chem.* 2010;58(2):835–841. doi: 10.1021/jf9031487
- 21.** Sugihara F, Inoue N, Kuwamori M, Taniguchi M. Quantification of hydroxyprolyl-glycine (Hyp-Gly) in human blood after ingestion of collagen hydrolysate. *J Biosci Bioeng.* 2012;113(2):202–203. doi: 10.1016/j.jbiosc.2011.09.02
- 22.** Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res.* 2003;311(3):393–399. doi: 10.1007/s00441-003-0702-8
- 23.** Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J. Oral Administration of ¹⁴C Labeled Gelatin Hydrolysate Leads to an Accumulation of Radioactivity in Cartilage of Mice (C57/BL). *J Nutr.* 1999;129(10):1891–1895. doi: 10.1093/jn/129.10.1891
- 24.** Nakatani S, Mano H, Sampei C, Shimizu J, Wada M. Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo. *Osteoarthritis Cartil.* 2009;17(12):1620–1627. doi: 10.1016/j.joca.2009.07.001

ОБ АВТОРАХ

* **Репетюк Алексей Дмитриевич**, канд. мед. наук;

адрес: Россия, 119435, Москва,

ул. Большая Пироговская, д. 2, с. 9;

ORCID: 0000-0003-0758-4590;

eLibrary SPIN: 8080-1900;

e-mail: repetyuk_a_d@staff.sechenov.ru

Терновой Константин Сергеевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-2378-8163;

eLibrary SPIN: 9337-3549;

e-mail: ternovoy_k_s@staff.sechenov.ru

AUTHORS' INFO

* **Alexey D. Repetyuk**, MD, Cand. Sci. (Med.);

address: 2 b. 9 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435,

Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0003-0758-4590;

eLibrary SPIN: 8080-1900;

e-mail: repetyuk_a_d@staff.sechenov.ru

Konstantin S. Ternovoy, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-2378-8163;

eLibrary SPIN: 9337-3549;

e-mail: ternovoy_k_s@staff.sechenov.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author